

# Multippel Sklerose og Svangerskap

*En Litteraturstudie*

Ingrid Honerød Antonsen



Veileder Anne Flem Jacobsen

UNIVERSITETET I OSLO

02.10.2015

© Ingrid Honerød Antonsen

2015

Multippel Sklerose og Svangerskap

Ingrid Honerød Antonsen

Veileder Anne Flem Jacobsen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# 1 Abstract

*Objective:* The aim of this literary review was to examine the available evidence regarding the effect of multiple sclerosis (MS) on pregnancy, the effect of pregnancy on relapse-remitting MS, and the current guidelines for whether disease-modifying drugs (DMDs) can be continued during pregnancy. Furthermore the aim was to provide evidence-based information that health care providers can use in their counseling of fertile women with MS.

*Method:* An unsystematic electronic literature search performed in Ovid Medline was used in addition to background information gathered from Uptodate, Norway's National Guidelines, Norway's Medicines Agency, and Norwegian Electronic Clinician Manual (NEL).

*Results/Conclusion:* There is a slight increased risk of caesarean section and low birth weight found in some observational studies, but not all. Otherwise there is no consistent significantly increased risk of adverse pregnancy-, birth- or neonatal outcomes associated with MS. The overall effect of pregnancy is limited on the course of MS, both with regards to annualized attack rate (ARR) and long-term disease progression in terms of EDSS (Expanded Disability Status Score). The use of DMDs under pregnancy and breastfeeding is currently contraindicated. Further post-marketing data on DMD-exposed pregnancies is required to provide improved guidelines on their use/prohibition. Women with MS of childbearing age can be reassured of the overall normal outcome on pregnancy and birth. It is useful to discuss family planning (including the need for secure contraception if using DMDs) during consultations with the patient's neurologist.

## **Innhold**

<b>1</b>	<b>Abstract (Sammendrag)</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Forkortelser</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Innledning</b>	<b>5</b>
3.1	Bakgrunn	5
<b>4</b>	<b>Metode</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Resultater</b>	<b>10</b>
5.1	Effekten av multippel sklerose på svangerskap og fødsel	10
5.1.1	Påvirker MS fertilitet?	10
5.1.2	Komplikasjoner i svangerskapet og fødsel	12
5.2	Hvordan påvirker svangerskapet sykdomsforløpet til kvinner med RRMS?	16
5.3	Behandling av MS i svangerskapet og postpartum	19
5.3.1	Sykdomsmodifiserende behandling i svangerskapet	19
5.3.2	Sykdomsmodifiserende behandling og amming	24
<b>6</b>	<b>Diskusjon og Konklusjon</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>Litteraturliste</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Vedlegg I</b>	<b>35</b>

## 2 Forkortelser

AAR – *Annualized attack rate*; Årlig attackrate

CNS – Sentralnervesystemet

DMDs – *Disease Modifying Drugs*; Sykdomsmodifiserende medikamenter

DMF - Dimetylfumarat

FSH – Follikkelstimulerende hormon

GA - Glatirameracetat

HR – Hazard Ratio

IFN – Interferon  $\beta$

IUGR – *Intrauterine Growth Restriction*; intrauterin vekstrestriksjon

IUFD – Intrauterin Føtal Død

iv – Intravenøst

LH- Luteiniserende hormon

MS – Multippel Sklerose

OR – Odds Ratio

po – Per oral

PPMS – Primær progressiv multippel sklerose

PROM – Prematur Vannavgang

RR – Relativ Risiko

RRMS – Relapse-remitting/atakkvis multippel sklerose

SGA – Small for Gestational Age

SPMS – Sekundær progressiv multippel sklerose

SSRI – Selektiv Serotoninreopptakshemmer

### 3 Innledning

Multippel sklerose (MS) er en kronisk immunmediert nevrologisk sykdom med demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet (CNS) (1). Det regnes for å være den vanligste ikke-traumatiske sentralnevrologiske sykdommen som fører til permanent funksjonssvikt hos unge voksne (2). Sykdommen rammer kvinner 2-3 ganger hyppigere enn menn. Det ser ut til at insidensen av MS øker blant kvinner (3). Prevalensen og insidensen varierer i de ulike geografiske områdene. Norge har en av de høyeste prevalenser i verden med 150-180/100 000 (1, 4).

Sykdommen debuterer vanligvis i 30-årene, en alder der mange er i ferd med å starte en familie (5). Av denne grunn står både pasienter med MS og helsepersonell overfor en utfordring når det gjelder familieplanlegging. Det er naturlig at pasientene har mange spørsmål knyttet til deres sykdom og det å bli gravid, være gravid, fødsel og postpartumtiden. Tidligere ble kvinner med MS frarådet å få barn fordi man trodde at svangerskap ville forverre sykdommen (6, 7). Dette har man nå gått bort fra, men fortsatt opplever kvinner med MS å havne i utilfredsstillende og til dels belastende situasjoner knyttet til mangelfulle opplysninger om deres sykdom og svangerskap. I denne litteraturgjennomgangen forsøker jeg å belyse hvilken kunnskapsbasert informasjon helsepersonell kan tilby kvinner med MS i fertil alder som ønsker å bli gravide.

Oppgaven er delt inn i tre hoveddeler der jeg vurderer tre problemstillinger:

1. Effekten av multippel sklerose på fertilitet, svangerskap, fødsel og utfall hos den nyfødte.
2. Effekten av svangerskap, fødsel og postpartum på multippel sklerose (hovedsakelig for personer med attakvis MS).
3. Kan kvinner med RRMS fortsette sykdomsmodifiserende behandling i svangerskapet og postpartum mens de ammer.

#### 3.1 Bakgrunn

MS er den vanligste autoimmune inflammatoriske demyeliniserende sykdommen i CNS (8).

*Patogenese og patofysiologi:* Sykdomsbildet og progresjonen av MS varierer i stor grad mellom pasienter. Det kliniske bildet forårsakes av inflammasjon, demyelinisering og aksonal degenerasjon (9). Den mest aksepterte patogenetiske teorien bygger på at MS begynner som en inflammatorisk autoimmun sykdom mediert av autoreaktive T-lymfocytter (10, 11) og utvikler seg etter hvert til en sykdom dominert av mikroglial aktivering og kronisk nevrodegenerasjon (9). Symptomer ved et angrep eller en midlertidig klinisk forverring av sykdommen skyldes nedsatt ledningsevne ved demyelinisering og etter hvert tap av aksoner (12).

*Etiologi:* Årsaken til MS er fortsatt ukjent (13, 14) og man tror at MS skyldes et komplekst samspill mellom genetiske faktorer og miljøfaktorer (12). En større dansk populasjonsstudie som inkluderte 8205 pasienter med MS viste at risikoen for å utvikle MS hos førstegradsslektninger (mor, far, søster eller bror) var 7 ganger høyere (95% KI 5.8-8.8) sammenlignet med den generelle befolkningen. Den generelle risikoen for MS ligger på 0.5% for kvinner i den danske befolkningen. Førstegradsslektninger til pasienter med MS har en ekstra 2.5 % absolutt risiko for å utvikle MS (15). Man mener at enkelte variasjoner i HLA-DRB1 lokus er assosiert med en økt risiko for utvikling av MS (16-21).

Man antar at infeksjon med enkelte virus kan stimulere immunsystemet og utløse utviklingen av MS. Flere virus, spesielt Epstein-Barr viruset, er assosiert med MS (22-24). Derimot er det foreløpig ingen sikker evidens for at virus er en direkte årsak til utviklingen av MS (8). Det er undersøkt om vaksiner kan fungere som mulige triggere på immunsystemet for utvikling av sykdommen, med det er foreløpig ikke påvist en slik assosiasjon (8, 25).

Tidligere er det beskrevet en assosiasjon mellom breddegrad og MS, der risikoen for utviklingen av MS øker i en gradient fra sør til nord (26). Det er observert at personer som migrerte fra et lav-endemisk til høy-endemisk område med MS etter puberteten bar med seg sin opprinnelige hjemlandsrisiko for utvikling av MS, mens de som flyttet før puberteten tilegnet seg risikoen til det nye området (8). En større metaanalyse publisert i 2010 har utfordret denne teorien: selv om prevalensen av MS viste en breddegradsgradient fra sør til nord i Vest-Europa og Nord-Amerika, var det ingen slik breddegradsgradient for insidensen av MS. Den økte prevalensen kan i såfall skyldes geografiske forskjeller i overlevelsestid og forskjeller i diagnosekriterier og diagnosenøyaktighet (19). Som en mulig forklaring på en breddegradsassosiert risiko for MS har man vurdert om sollys har en beskyttende effekt mot utviklingen av MS. Det er påvist et inverst forhold mellom grad av soleksponering, UV-stråling eller serum vitamin D nivå og risikoen/prevalensen for MS (27-31).

*Klassifikasjon og utvikling:* MS klassifiseres som attackvis MS (RRMS: relapse-remitting MS), sekundær progressiv MS (SPMS), primær progressiv MS (PPMS) og klinisk isolert syndrom (CIS) (1). Ofte debuterer sykdommen med et CIS der personen opplever et enkelt symptom fra et bredt spekter av nevrologiske utfall. 85-90% av pasienter med MS har en RRMS med ulik hyppighet av slike angrep med nevrologiske symptomer, med fullstendig eller delvis tilheling i etterkant. Det er ingen sykdomsprogressjon mellom hvert angrep. Etter hvert går denne fasen over i en fase med stadig dårligere tilheling etter hvert angrep og gradvis økende funksjonssvikt (sekundær progressiv MS). Det tar 10-20 år fra RRMS går over til SPMS. Omtrent 10-20% av de som diagnostiseres med MS har progressive symptomer fra begynnelsen av (primær progressiv MS). Pasientene med PPMS er ofte eldre enn de med RRMS når de får stilt diagnosen (32).

*Diagnostikk:* For å stille diagnosen MS behøver det å være en disseminasjon i tid og sted (dvs funn fra forskjellige steder i CNS med utvikling over tid) av kliniske symptomer og/eller MR funn (1). I dag benyttes ofte McDonald-kriteriene for å stille diagnosen. Dette er internasjonalt anerkjente kriterier som i stor grad har erstattet bruk av Poser-kriteriene som ble utviklet på 1980-tallet (33).

For å måle grad av funksjonssvikt i klinikken og ved forskning brukes ofte Kurtzke Disability Scale (DSS) og Expanded Disability Status Scale (EDSS) (34, 35). Skalaene går fra 0-10 der 0 representerer en normal undersøkelse og et normalt funksjonsnivå og 10 representerer dødsfall som følge av MS sykdom. Generelt sett er det en langsom progresjon av funksjonssvikt ved MS: en større longitudinell studie viste at median tid fra sykdomsdebut til EDSS 6 (definert som behov for unilateral støtte for å gå 100 m) var 27.9 år (36).

### *Behandling*

Behandlingen av MS deles ofte inn i attack-, sykdomsmodifiserende- og symptombehandling (1). Per i dag finnes ingen kurativ behandling for MS (12).

Attakkbehandling består som regel av behandling med høy-dose kortikosteroider. Et MS attack er en akutt oppstått forverring av nevrologiske symptomer med økende funksjonssvikt eller nedsatt syn, muskelstyrke eller cerebellum-tilknyttet funksjon (37). Symptomene er uttrykk for ett/flere akutt(e) inflammatorisk(e) demyeliniserende tilfelle(r) i CNS. Hensikten med attakkbehandling er å dempe symptomene og forkorte attackens forløp (1). Det anbefales å bruke 5 dagers kur med intravenøs metylprednisolon 1000 mg, alternativt po administrasjon av prednisolon. Dersom man ikke responderer på kortikosteroidbehandling kan man forsøke plasmautskiftning (37).

Sykdomsmodifiserende eller immunmodulerende behandling (herav benyttes forkortelsen *DMDs* for *Disease-modifying drugs*) brukes i behandlingen av MS pasienter med aktiv sykdom (personer med kliniske angrep og/eller påviste nye lesjoner ved MR caput). Formålet med slik behandling er å redusere forekomsten av nye kliniske angrep. I tillegg ønsker man å forsinke progresjonen av funksjonssvikt, men det er usikkert hvorvidt DMDs har en slik effekt. DMDs er ikke effektive ved akutt angrep (1).

DMDs kan deles inn i tre kategorier (1):

- Førstelinjebehandling: medikamenter til behandling av RRMS med minst ett angrep i løpet av det siste året. Inkluderer interferon beta (produktnavn: *Avonex*, *Betaferon*, *Extavia*, *Rebif*) og glatirameracetat (*Copaxone*) (begge til injeksjon), og teriflunomid (*Aubagio*) og dimetylfumarat (*Tecfidera*) po
- Andrelinjebehandling: brukes dersom pasienten har angrep til tross for førstelinjebehandling: Natalizumab (*Tysabri*) iv, fingolimod (*Gilenya*) po og alemtuzumab (*Lemtrada*) iv
- Tredjelinjebehandling: autolog hematopoietisk stamcellebehandling, rituximab eller mitoxantron (*Novantrone*)

Symptombehandling: Personer med MS kan oppleve et bredt spekter av symptomer som følge av den varierte utbredelsen av lesjoner i CNS. Vanlige symptomer er fatigue, spastisitet, paroxysmale sensoriske utfall (parestesier, hyperalgesi), svekket muskelstyrke eller koordinasjon, urin- og tarm dysfunksjon, seksuell dysfunksjon, kognitiv svikt og psykiske lidelser, hyppigst depresjon. Det finnes en rekke ulike medikamenter og hjelpemidler som kan benyttes i behandlingen av symptomer, blant annet amantadin,



metylfenidat (fatigue), baklofen, tizanidin og dantrolen (spastisitet), fysioterapi og ganghjelpemidler (motorisk funksjon- og styrkenedsettelse, spastisitet), antikolinergika (blæredysfunksjon) og psykoterapi (affektive lidelser) (38).

## 4 Metode

Vi startet med et pyramidesøk i McMaster Plus med søkeordene *multiple sclerosis* og *pregnancy*. Jeg brukte UptoDates "Neurologic Disorders Complicating Pregnancy" for å danne en oversikt over etablert kunnskap og anbefalinger om emnet.

Det ble så utført et usystematisk søk i databasen Ovid Medline i samarbeid med bibliotekar fra medisinsk avdeling ved Universitetet i Oslo. Detaljene ved søket er vedlagt som Vedlegg 1. Søkeordene som ble brukt var *multiple sclerosis\**, *pregnan\**, *disease modif\**, *washout*, *risk/or protective factors*, *family planning services*, *immunologic factors*, *prenatal exposure delayed effects*, *fertility og infertility female*. Søket ga 177 treff. Søket var i utgangspunktet begrenset til studier publisert etter 2005, men da det viste seg at mange av oversiktsartiklene refererer til kilder før 2005 har jeg valgt å inkludere enkelte studier og oversiktsartikler publisert før 2005. Basert på en gjennomgang av titler og abstrakter fra søket valgte jeg å fordype meg i de artiklene som var relevante for mine problemstillinger. Jeg brukte kildene til de mest pålitelige oversiktsartiklene til å hente frem relevante originalartikler som ikke hadde kommet med i Ovid Medline søket. Til sammen har dette ført til en litteraturgjennomgang av 26 originalartikler og 9 oversiktsartikler. Vurderingen av artiklene er gjort etter Kunnskapssenterets sjekklistor for vurdering av forskningsartikler (39). Videre har jeg brukt UptoDate, NEL (Norsk Elektronisk Legehåndbok), Statens Legemiddelverk, Norsk Legemiddelhåndbok og Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer for MS for å hente bakgrunnsinformasjonen om multippel sklerose, opplysninger om medikamenter og for å vurdere aktuelle retningslinjer i Norge.

Jeg har begrenset litteraturoppgaven til å omhandle MS og kvinner, der temaer om hvordan MS påvirker fertilitet hos menn og sykdomsmodifiserende behandling hos menn kan påvirke fosteret er utelatt. Grunnet oppgavens begrensninger har jeg valgt å utelate informasjon om attackbehandling i svangerskapet og postpartum, selv om dette er viktige temaer innenfor svangerskapsomsorgen for kvinner med RRMS/SPMS.

## 5 Resultater

### 5.1 Effekten av multippel sklerose på svangerskap og fødsel

#### 5.1.1 Påvirker MS fertilitet?

Det er få studier som undersøker hvorvidt MS påvirker fertilitet (40). Av de oversiktsartiklene jeg har gjennomgått og som omtaler fertilitet (7, 41-43) foreligger ikke sikker evidens på at MS reduserer fertiliteten hos kvinner (7, 41, 43). Oversiktene bygger på observasjonsstudier.

Seksuell dysfunksjon og endokrinologiske forstyrrelser er omtalt som potensielle årsaker til redusert fertilitet (40, 43, 44). Seksuell dysfunksjon\* er ofte underrapportert blant pasienter med MS og er forbundet med redusert livskvalitet. Ulike studier oppgir en prevalens på 30-70% (40). Seksuell dysfunksjon kan skyldes funksjonssvikt og kognitiv svikt sekundært til grunnsykdommen eller de psyko-emosjonelle følgene av det å ha MS. Vanlige symptomer for MS pasienter som blære- og tarm dysfunksjon, fatigue, talevansker og synsdefekter kan i tillegg forstyrre sosial og intim atferd (1, 45).

En studie fra 1989 (44) viste at kvinner med MS hadde høyere serumnivå av follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) samt redusert østrogennivå i tidlig follikkelfase i menstruasjonssyklusen†. Høyt FSH-nivå i tidlig follikkelfase er assosiert med lave ovarialreserver (46), som igjen er sterkt korrelert med infertilitet hos kvinner (47). Det er i tillegg observert en overhyppighet av hyperprolaktinemi og hyperandrogenisme i form av forhøyede nivåer av androstenedione, totalt og fritt testosteron hos kvinner med MS (44). Studiene er publisert mellom 1989-2001. Det ser ut til å være lite ny forskning på mulige forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen blant kvinner med MS.

Det er viktig å vurdere hvorvidt medikamenter som benyttes i behandlingen av MS kan påvirke fertilitet og/eller bidra til seksuell dysfunksjon. Enkelte medikamenter som brukes til symptomatisk behandling av MS har bivirkning i form av redusert libido og annen seksuell dysfunksjon. Dette gjelder bl. a. benzodiazepinzer, barbiturater, trisykliske antidepressiva, SSRI antidepressiva og baklofen (40). Bruk av førstelinjesykdomsmodifiserende behandling (interferon beta og glatirameracetat) har ikke vist negativ effekt på fertilitet. Natalizumab har vist redusert fertilitet i dyrestudier der det ble benyttet høyere doser enn vanlig behandlingsdose, men er ikke undersøkt på mennesker. Fingolimod og de nyere medikamentene teriflunomid, dimetyl fumarat og alemtuzumab viste ingen reduksjon i fertilitet i dyrestudier. Mitoxantron og cyklofosfamid kan føre til amenoré og midlertidig (mitoxantron/cyklofosfamid) eller permanent (cyklofosfamid) azoospermi (43).

---

\*hyppigst rapportert blant kvinner er redusert libido, vanskeligheter med å få orgasme, redusert taktil følsomhet i intime områder (genitalia/innsiden lår), og tørre slimhinner som fører til dyspareunia (Cavalla 2006, Amato 2015)

† Grinstead, L. *et al.* sammenlignet blodprøvene til 14 personer med MS i fertil alder med 14 kontroller

Oversiktsartiklene som beskriver høyere prevalens av barnløshet hos kvinner med MS (40-42), baserer seg på en svensk kohortstudie publisert i 1994. Studien (48) viste en signifikant forskjell i andel barnløse blant kvinner med ( $n = 153$ ) og uten MS. Forfatterne finner at paritet beskytter mot MS. Kvinnene inkludert i studien ble diagnostisert med MS i perioden 1950-1964. Ettersom den medisinske oppfatningen i denne tidsperioden var at svangerskap og fødsel var helseskadelig for de med MS (7), er det mulig at tidsavhengige vitenskapelige begrensninger har påvirket disse resultatene. Studien påpeker at det var en ikke-signifikant reduksjon ( $P\text{-verdi} = 0.052$ ) i andelen kvinner som var gift i MS-gruppen sammenlignet med den generelle befolkningen. Samfunnssynet på det å få barn utenfor ekteskap vil i dette tilfellet også kunne introdusere konfunderende bias (48).

Assistert befruktning kan øke risikoen for nytt angrep hos kvinner med RRMS (41, 42, 49-51). 3 studier viste økt risiko for angrep 3 måneder etter behandling med assistert befruktning. Hellwig *et al.* (49) viste at risikoen var uavhengig av type hormonell stimulering (GnRH-agonist eller antagonist), mens Michel *et al.* (50) viste en signifikant økt risiko for angrep ved bruk av GnRH-agonist og ikke ved GnRH-antagonist. Correale *et al.* (51) undersøkte kun bruk av GnRH-agonist og fant en signifikant økning i angrep (syv-dobling) etter assistert befruktning i likhet med de to andre studiene. Det ble ikke observert økt angrepsrisiko i graviditeten hos kvinnene som ble gravide ved hjelp av assistert befruktning. Det er betydelige metodologiske begrensninger ved studiene grunnet få deltakere og stort sett retrospektive studiedesign. Det er ikke tilstrekkelig evidens til å fraråde kvinner med MS assistert befruktning, men det anbefales at pasientens nevrolog diskuterer de potensielle fordelene og ulempene ved slik behandling i lys av deres grunnsykdom (41, 42). Det kan være en fordel å behandle pasientene med DMDs frem til sikkert erklært svangerskap eller/og gjennomgå assistert befruktning i en periode med lav grad av sykdomsaktivitet (41), men det mangler nok forskning og evidens på dette området til å kunne utforme generelle retningslinjer. Videre kan det vurderes om det er gunstigere å forsøke GnRH-antagonister fremfor GnRH-agonist ettersom disse har vist en mindre tendens til angrep post-assistert befruktning, men denne vurderingen gjøres etter infertilitets-spesialistenes anbefaling (41, 42).

#### 5.1.1.1 Diskusjon

Både MS og infertilitet er relativt vanlige tilstander (42). Selv om det ikke nødvendigvis foreligger en direkte årsak-virkning relasjon mellom de to, bør helsepersonell med ansvar for fertile kvinner med MS (pasientens fastlege/gynekolog/nevrolog) være forberedt på den sammensatte problemstillingen. Dersom det er aktuelt med assistert befruktning er det viktig å kjenne til at teknikker med GnRh-agonister og gonadotropiner har vist økt angrepsrate og økt aktivitet på MR i etterkant av behandlingen. Det er behov for mer systematisk forskning og prospektive studier med flere deltakere på området for å kunne skape et bedre kunnskapsgrunnlag og utvide vår forståelse av sammenhengen mellom MS og fertilitet, samt å kunne tilby best tilrettelagt behandling for assistert befruktning for denne pasientgruppen.

## 5.1.2 Komplikasjoner i svangerskap og fødsel

### 5.1.2.1 Svangerskap

Det er relativt få studier av høy kvalitet på prevalens og insidens av svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med MS. En nylig publisert systematisk oversikt fra USA konkluderte at MS ikke synes å øke risikoen for spontanabort, dødfødsel eller medfødte misdannelser (7). En metaanalyse beskriver kun estimert abortrate ettersom det ikke var rapportert fullstendig og sammenlignbar data på andre svangerskapskomplikasjoner (52). Abortraten var 27.90% (95 % KI 23.30-32.70%) (52). Dette er betydelig høyere enn rapportert prevalens av spontabort i den generelle befolkningen (10-20%) (53). Forfatterne oppgir at noen aborter kan skyldes selvvalgt abort på bakgrunn av eksponering/behandling med DMDs.

Mueller *et al.* (54) utførte en retrospektiv kohortstudie for å sammenligne svangerskaps- og fødselsutfall hos kvinner med og uten MS. 198 kvinner med MS ble sammenlignet med 1584 friske kvinner. Faktorer som ble undersøkt var forekomsten av spontanabort, ektopiske svangerskap, gestasjonell diabetes, preeklampsi, forlenget fødsel, preterm fødsel, fødselsvekt, medfødte misdannelser og dødfødsler. Utover høyere gjennomsnittlig alder hos mødre med MS var paritet, graviditet og prenatal røyking tilsvarende likt i gruppene. Resultatene viste at kvinner med MS ikke hadde økt risiko for svangerskaps- eller fødselskomplikasjoner utover svangerskapsanemi, og ingen signifikant forskjell vedrørende barnets helse. MS-gruppen hadde en ikke-signifikant økt risiko for oligohydramnion, placenta previa og abruptio placenta. Manglende signifikans kan skyldes utilstrekkelig statistisk styrke (for små utvalg). Det eneste signifikante utfallet hos den nyfødte gjaldt aspirasjon av mekonium der nyfødte til mødre med MS hadde RR 3.6 (95% KI 1.2-10.8) sammenlignet med nyfødte i kontrollgruppen. Likevel ble alle nyfødte med mekoniumsaspirasjon utskrevet innen en uke og hadde 5-minutters APGAR skår > 7.

### 5.1.2.2 Fødselsutfall

I en befolkningsstudie med 7,600 fødsler hos kvinner med MS fant man en liten men signifikant økt risiko for keisersnitt (odds ratio OR 1.3 95% KI 1.1-1.4) og intrauterin vekstrestriksjon (IUGR) (OR 1.7 95% KI 1.2-3.3) (55). Det var ikke påvist økt risiko for gestasjonell hypertensjon, preeklampsi, eklampsi eller prematur vannavgang (PROM). Studien viste at kvinner med MS som blir gravide er eldre enn den generelle befolkningen. Gjennomsnittlig alder for forløsning i kontrollgruppen var 27.5 år, sammenlignet med 31.6 år hos kvinner med MS. Resultatene er stort sett betryggende for kvinner med MS når det gjelder svangerskaps- og fødselsutfall. Viktige begrensninger ved denne studien er manglende justering for konfunderende faktorer som medikamentbruk, røyking, alkoholforbruk og annen komorbiditet. Det er også mulighet for misklassifikasjonsbias ettersom diagnosene ikke kunne valideres.

En norsk studie analyserte data fra Norsk Medisinsk Fødselsregister for 2,103,079 fødsler registrert i perioden 1967 til 2002, hvorav 649 fødsler hos 461 kvinner med MS (56). Dahl *et al.* undersøkte frekvensen av fødselsinduksjon, langsom fremgang i andre stadium, postpartum blødning og operativ forløsning (keisersnitt, vakum og tangforløsning). Analysene viste høyere frekvens av operativ forløsning i MS-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (OR 1.54 95% KI 1.29 – 1.84). Det var ellers ingen andre signifikante forskjeller i obstetriske komplikasjoner mellom gruppene. Det ble målt en signifikant forhøyet andel SGA (small for gestational age) hos de nyfødte til mødre med MS (OR 1.45 95% KI 1.14-1.84) justert for mors alder og tidsperiode, men ingen økt hyppighet av perinatal død (definert som IUFD, død under fødsel eller i løpet av den første leveuken), redusert Apgar skår eller medfødte misdannelser. Studiens styrke er den store studiepopulasjonen med objektivt innsamlede data. Av begrensninger kan det ikke vites hvorvidt alle kvinner med MS er inkludert i kohorten; sensitiviteten for MS diagnosen er ukjent. Det kan dermed foreligge en viss overestimering av risiko tilknyttet MS for operativ forløsning og SGA dersom kvinner med mildere form for MS ikke har fått stilt diagnosen og MS-kohorten er en selektert MS gruppe med mer alvorlig og funksjonshemmende MS.

Den samme studien fant en signifikant økt frekvens av keisersnitt hos gravide kvinner med MS (17.4% sammenlignet med 9% i bakgrunnspopulasjonen) som skyldtes økt hyppighet av planlagte keisersnitt (56). Mulige forklaringer til økt planlagte keisersnitt hos kvinner med MS kan være obstetriske grunner eller skyldes funksjonsnedsettelse som følge av grunnsykdommen, så vel som preferanser og holdninger til lege og pasient (56). Dahl *et al.* gjorde en subanalyse av kvinner som var planlagt for vaginal fødsel (57). De undersøkte forløsningsmetode og fødselsutfall hos kvinner med MS (n = antall fødsler = 449) og en kontrollgruppe uten MS (n= 851,060) i perioden 1988-2002 (57). Studien viste økt risiko for induksjon hos kvinner med MS (OR 1.28 95% KI 1.00-1.64), men ingen økt risiko for akutt keisersnitt. Resultatene viste en ikke-signifikant økt tendens til bruk av tang (OR 1.59 95% KI 0.99-2.55) og langsom progresjon av 2. Stadium (OR 1.40 95% KI 0.98-2.00). Det var ingen signifikant forskjell i postpartum blødning, presentasjonsanomalier, anestesibruk under fødsel eller vakumforløsning. Forfatterne beskriver funnene som påfallende ettersom de i denne studien ekskluderte gravide som skulle til planlagt keisersnitt, og mente de dermed begrenset analysen til en lavere risikogruppe av MS personer der de med mest åpenbare funksjonsbegrensninger er utelatt. Ettersom det forekom en like stor andel hastekeisersnitt og en høyere frekvens av induksjon i MS-gruppen konkluderer forfatterne med at fødselsprosessen hos kvinner med MS er påvirket sammenlignet med andre kvinner. Blant undersøkte variabler hos den nyfødte var det en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig lengde og fødselsvekt sammenlignet med kontrollgruppen etter at det ble justert for mors alder. Disse forskjellene var minimale: gjennomsnittlig fødselslengde til de nyfødte av mødre med MS var 49.5 cm sammenlignet med 49.8 cm i kontrollgruppen (*P-verdi* <0.04), og gjennomsnittlig fødselsvekt blant nyfødte i MS-gruppen var 3409.2 g sammenlignet med 3517.4 g (*P-verdi* <0.001). Det var ingen signifikant forskjell i frekvens av SGA mellom gruppene slik forfatterne forrige kohorteanalyse viste (56); forfatterne tillegger dette en mindre studiepopulasjon med mindre styrke. Dahl *et al.* konkluderer med at MS hos mor påvirker både fødselsprosessen og fosteret prenatalt. Det foreslås at nevrologisk

dysfunksjon knyttet til grunnsykdommen påvirker miljøet i livmoren. Forfatterne beskriver i liten grad begrensningene ved deres studie.

Den samme norske forskningsgruppen undersøkte hvorvidt lavere fødselsvekt og økt risiko for operativ forløsning kunne forklares av generelle trekk ved kvinnene med MS eller om det var assosiert med selve MS sykdommen (58). De sammenlignet variablene og utfall hos kvinner som var gravide og fødte før de hadde utviklet symptomer på MS (pre MS), kvinner som hadde fått symptomer men ingen diagnose (tidlig MS)<sup>‡</sup> og kvinner diagnostisert med MS (manifestert MS). Analysene ble justert for mors alder og tidsperiode. Mødrene i pre-MS gruppen hadde signifikant lavere gjennomsnittsalder ved fødselen enn kvinnene i manifestert MS-gruppen (25.3 vs 29.5 år, *P-verdi* <0.001), og signifikant høyere alder ved MS-diagnose (37.2 vs 23.4 år, *P-verdi* <0.001) med lavere andel RRMS (87.4 vs 97.6% *P-verdi* <0.001). Hyppigheten av fødselskomplikasjoner og behov for intervensjoner var uten signifikante forskjeller i de ulike MS-gruppene, inklusive keisersnittraten. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av medfødte misdannelser eller perinatal mortalitet mellom gruppene. Det ble registrert lavere fødselsvekt hos de nyfødte til mødrene med manifestert MS sammenlignet med barna født til kvinner før MS-debut (*P-verdi* = 0.046). Ifølge forfatterne kan dette tyde på at organiske og/eller nevrologiske dysfunksjoner som følge av MS-sykdom bidrar til å skape et suboptimalt intrauterint miljø fremfor genetiske faktorer hos kvinnene (de nyfødte til kvinner som ikke enda hadde utviklet MS hadde høyere fødselsvekt) eller underernæring/feilernæring (tilgjengelig informasjon om unge kvinner med MS og deres ernæringsstatus og kroppssammensetning motbeviser dårlig ernæring). Det er likevel betryggende at til tross for noe lavere fødselsvekt var det ikke økt risiko for negative fødselsutfall hos den nyfødte.

En finsk prospektiv kohortstudie (59) som fulgte 60 gravide kvinner med MS fra tidlig svangerskap til 6 måneder postpartum i perioden 2003-2005 viste ingen økt risiko for komplikasjoner i svangerskapet sammenlignet med den generelle befolkningen hentet fra det Finske Medisinske Fødselsregisteret. Derimot viste studien økt risiko for instrumentell forløsning (16.4% sammenlignet med 6.5% i den generelle befolkningen, *P-verdi* = 0.0017). Forfatterne av artikkelen foreslår at dette høyst sannsynlig skyldes økt risiko for fatigue og utmattelse samt eventuelle MS-assosierte funksjonshemninger som perineal svakhet og/eller spastisitet. Studien viste ikke økt risiko for keisersnitt eller behov for epidural sammenlignet med kontrollene. Den finske prospektive kohorten bestod av en relativt liten studiegruppe og forfatterne beskriver muligheten for at manglende signifikante forskjeller kan skyldes studiestørrelsen. Likevel fastslås at deres resultater sammenfaller med andre studiers oppfatning av effekten av MS på svangerskap og fødselsutfall: som minimal – ingen. Derimot er det viktig å være klar over et potensielt behov for assistert instrumentell forløsning.

En retrospektiv kohortstudie sammenlignet lengden av sykehusoppholdet ved fødsel hos 432 barn født av 321 kvinner med kjent MS og 2975 barn født av 2958 kvinner fra den generelle befolkningen i British Columbia (60). Studien analyserte en rekke kliniske

---

<sup>‡</sup> MS utbrudd/*MS onset* defineres av Dahl, J. *et al.* som det året nevrologen identifiserer det første symptomet på MS basert på pasientanamnese

faktorer ved MS som kunne ha betydning for lengden på sykehusoppholdet, samt en rekke faktorer av medisinsk betydning for svangerskapet/fødselen. MS-gruppen hadde en signifikant høyere andel kvinner som var førstegangsfødende, ikke-diabetikere, hypertensive, røykte under svangerskapet, hadde høyere BMI, hadde lengre 2. stadium og flere antenatale konsultasjoner enn kvinnene i kontrollgruppen. Etter å ha justert for clustering effekt og konfunderende variabler viste analysene ingen signifikant forskjell i lengden av sykehusoppholdet mellom de to gruppene. Det var ingen signifikant forskjell på sykdomsvarighet av MS eller grad av funksjonssvikt (målt etter EDSS) og innleggelsesvarighet.

Basert på de samme kildene fra British Columbia undersøkte Lu *et al.* assosiasjonen mellom MS og induksjon og stimulering av fødsel (61). MS-kohorten omfattet 381 forsøk på vaginale fødsler til 290 mødre og kontrollgruppen 2616 forsøk på vaginale fødsler til 2603 kvinner. Denne retrospektive studien viste ingen økt risiko for induksjon eller stimulering av fødsel, justert OR 0.91 (95% KI 0.68-1.22). Indikasjonene for fødselsinduksjon var tilsvarende like mellom gruppene. Innenfor MS-kohorten viste det seg at en høyere EDSS skår var assosiert med fødselsinduksjon (OR 1.24 95% KI 1.02-1.52 *P-verdi*=0.04), mens det ikke ble påvist en signifikant assosiasjon mellom økt EDSS skår og stimulering av fødsel. Det er mulig at kvinner med MS og høyere grad av funksjonssvikt har større vanskeligheter med initiering av fødselen. Kvinner med høyere EDSS skår har ofte økt risiko for spastisitet. Dette, sammen med redusert koordinasjon av uterin-, cervical- og bekkenmuskulatur kan føre til utilfredsstillende initiering av spontan fødsel. Forfatterne sammenligner deres resultater med studier utført av Dahl *et al.* (56-58) som viste økt risiko for induksjon ved fødsel hos kvinner med MS.

De norske studiene kritiseres for å ikke redegjøre for potensielle konfunderende faktorer utover mors alder og fødselsår (som mødrenes karakteristika og annen komorbiditet), samt for clustering effekt (Dahl *et al.* redegjør ikke for fødsler ved samme mor, noe som kan føre til en overestimering av risiko). Lu *et al.* påpeker muligheten for at det kan foreligge kliniske forskjeller mellom kvinner med MS i Canada og Norge, slik som grad av funksjonssvikt, ulik helsepraksis eller lege/pasientens holdninger og preferanser. Forfatterne konkluderer med at risikoen for induksjon av fødsel er nogenlunde den samme blant MS-gruppen og kontrollgruppen. Svakheten ved studien til Lu, E. *et al* er mangel på signifikante verdier.

En befolkningsstudie utført i Taiwan (62) hvor dataene er hentet fra to nasjonale registre identifiserte 174 kvinner med MS (diagnostisert senest de 2 siste årene før index fødslene) som fødte i perioden 2001 og 2003 og sammenlignet disse med 1392 kvinner uten kronisk sykdom som fødte i samme periode. Gruppen med mødre i MS-gruppen hadde 2.25 ganger økt risiko (95% KI 1.37-3.70) for preterm fødsel og 1.89 ganger forhøyet risiko for å få en nyfødt som var SGA, etter å ha justert for faktorer som familieinntekt og karakteristika ved mor, far og barnet. Kvinner med MS hadde i tillegg noe økt risiko for forløsning ved keisersnitt (justert OR 1.47 95% KI 1.05-2.04). I forkant av denne befolkningsstudien hadde det ikke tidligere vært undersøkt påvirkningen av MS på svangerskapet hos MS pasienter i den Øst-Asiatisk regionen.



### 5.1.2.3 Diskusjon:

Resultatene for effekt av MS på svangerskapet, forløsningsmetode og andre obstetriske utfall er inkonsistente. Noen studier viser økt risiko for induksjon av fødsel, langsommere progresjon av fødselens andre stadium og operativ forløsning (55-57, 59-62) mens andre studier viser ingen slik assosiasjon (54, 63). Studiene som behandler disse problemstillingene er observasjonsstudier: de fleste er retrospektive og register-basert med de svakheter dette innebærer. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (BJOG) publiserte en systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse i 2011 (52) som konkluderer med at gravide kvinner med MS ikke har signifikant økt risiko for obstetriske eller neonatale komplikasjoner. Noen av studiene viser økt forekomst av keisersnitt, abortrate, prematuritet og lav fødselsvekt, men forfatterne konkluderer med at dette kan skyldes forskjeller i kultur/religion/geografi og/eller regionale forskjeller (52). Det er først og fremst de obstetriske indikasjonene som legger føring for hvordan fødsler til kvinner med MS skal behandles, ikke grunnsykdommen (7). Resultatene med tanke på svangerskap- og fødselsutfall bør virke betryggende for gravide kvinner med MS eller kvinner med MS som ønsker å bli gravide. Spontanabortraten og keisersnittssratioene kan sannsynligvis ha vært påvirket av andre faktorer enn sykdommen.

## 5.2 *Hvordan påvirker svangerskapet sykdomsforløpet til kvinner med RRMS?*

Frekvensen av angrep hos kvinner med kjent attackvis MS (RRMS) reduseres under svangerskapet og øker postpartum sammenlignet med attackraten året før svangerskapet (7, 41, 64). En rekke observasjonsstudier har vist en slik tendens, og den beste foreløpige informasjonen som finnes om dette er hentet fra en metaanalyse publisert i 2011 (64). Metaanalysen av 13 studier omfattet tilsammen 1221 kvinner med MS og viste en signifikant reduksjon i antall angrep i svangerskapet og en signifikant økning i attackraten postpartum. I året før graviditeten hadde kvinnene 0.435 +/- 0.021 angrep/år (95% KI 0.40-0.72). I svangerskapet var attackraten 0.26 angrep/år (95% KI 0.19-0.32). Etter svangerskapet økte attackraten til 0.758 angrep/år (95% KI 0.64-0.87) (52).

PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) studien (65) er en større prospektiv multisenter observasjonsstudie publisert i 1998 der 254 kvinner med MS fra 12 europeiske land ble fulgt gjennom 269 svangerskap frem til fødselen og 12 måneder postpartum. Rekrutteringen til studien varierte mellom 4. og 36. gestasjonsuke, og informasjon om attackraten fra året før svangerskapet ble brukt til sammenligning av attackrater for hvert trimester i analysen. Kvinnenes MS diagnose var stilt etter Poser kriteriene<sup>§</sup>. Studien viste en signifikant reduksjon i attackrate gjennom svangerskapet (gradvis mer redusert frem til tredje trimester) og deretter en signifikant økning i attackraten postpartum. Amning og epidural anestesi hadde ingen negativ effekt på attackraten. I løpet av de 33 månedene kvinnene ble vurdert, økte EDSS med gjennomsnittlig 0.7 poeng. Forfatterne vurderer

---

<sup>§</sup> Poser kriteriene ble utviklet i 1983 for å sikre at kun personer med MS ble inkludert i studier som angikk MS. Kriteriene omfattet klinikk, ryggmargsvæskeundersøkelser, synsstimuleringstest og bildediagnostikk. I dag brukes i større grad McDonald kriteriene.

økningen som å følge den normale utviklingen til RRMS. Funnet ble ikke sammenlignet med en kontrollgruppe. Følgelig regnes svangerskap og fødsel ikke å ha noen negativ effekt på utviklingen av attackraten eller funksjonssvikt ved RRMS i denne studien. Amming og epidural anestesi viste heller ingen negativ assosiasjon med EDSS utvikling.

Hughes *et al.* utførte en prospektiv kasus-kontrollstudie med 893 svangerskap til 674 kvinner med MS\*\* hentet fra det internasjonale MSBase Registeret (66). De ønsket å analysere effekten av svangerskap på attackraten ved MS og se på mulige prediktive faktorer som kunne påvirke postpartum attackrate, deriblant bruk av DMDs i forkant av svangerskapet. 39% av kvinnene brukte DMDs i forkant av svangerskapet og seponerte behandlingen 7.1 måneder (median) før graviditeten. Dette innførte en ny variabel med potensiell påvirkningskraft på attackrate som ikke var aktuell da PRIMS studien ble utført. Kvinnene fungerte i likhet med PRIMS studien som deres egne kontroller for å redusere systematiske forskjeller mellom kontroll og kasus. Svangerskapene foregikk i perioden 1967-2010 (medianår 2000) og alle kvinnene oppfylte Poser/McDonald kriterier for MS. Studieperioden omfattet 2 år før svangerskapet, svangerskapet og 2 år postpartum. Årlig attackrate (ARR: Annualized attack rate) og EDSS skår ble beregnet for hver tredje måned i studieperioden. ARR for hver periode var betydelig lavere enn beregningene fra PRIMS studien, men er sammenliknbare med resultatene fra BJOGs metaanalyse (52).

Periode	Årlig attackrate (Standard error)
Før-svangerskap	0.32 (0.02)
Tredje trimester i svangerskapet	0.13 (0.03)
Første trimester postpartum	0.61 (0.06)
24 måneder postpartum	0.33 (0.04)

Bruk av DMDs og lavere ARR før svangerskapet viste seg å være to uavhengige beskyttende faktorer mot postpartum attacker. Effekten av DMD bruk var uavhengig av ARR i året før svangerskapet. Til forskjell fra PRIMS studien viste Hughes *et al.* ingen endring i median EDSS skår ilt studieperioden. 86.1% av kvinnene hadde ikke hatt et nytt attack de første 3 månedene postpartum, ilt det første året hadde fortsatt 63.5% av kvinnene ikke hatt et nytt attack. Forfatterne mener at denne høye andelen av kvinner uten attacker kan fungere som betryggende informasjon for kvinner med MS som ønsker å bli gravide.

I likhet med Hughes *et al.* analyserte Vukusic *et al.* (67) mulige prediktive faktorer for å få nytt attack postpartum. De fortsatte oppfølgingen av studiepersonene fra PRIMS studien (65) 2 år postpartum og konkluderte med at det var en signifikant forhøyet risiko for attack 3 måneder postpartum korrelert med høyere attackrate året før svangerskapet, høyere DSS skår ved svangerskapets begynnelse†† og høyere attackrate under

\*\* MS-fordeling blant studiedeltakere: 87.4% med RRMS, 8.4% med SPMS, 0.9% med PPMS, 2.0% med CIS

†† Assosiasjonen mellom DSS skår og risiko for attack 3 måneder postpartum viste seg å være signifikant ved univariate analyse men ikke i multivariat analyse – not independently correlated

svangerskapet (uavhengige risikofaktorer). I likhet med Hughes *et al.* ble det ikke påvist signifikant forhøyet risiko ved amming eller bruk av epidural under fødsel. Videre ble det ikke påvist en signifikant assosiasjon med alder ved MS debut, alder ved svangerskapet, sykdomsvarighet<sup>\*\*</sup>, det totale antallet attaker i forkant av svangerskapet (utover ett år) eller antall tidligere svangerskap. Forfatterne av studien lagde en modell i et forsøk på å kunne forutsi hvilke kvinner som er utsatt for å få postpartum attack basert på disse og andre kjennetegn. Modellen var ikke tilstrekkelig for å kunne korrekt predikere utfallet hos kvinnene; kun 72% av kvinnene ble korrekt plassert. Ved å følge kvinnene 2 år postpartum i stedet for 1 mente forfatterne av studien å ha tilstrekkelig grunnlag og tid til å kunne oppdage en eventuell svangerskaps/fødselsrelatert forverring av sykdommen hos kvinnene. Ettersom attackraten mellom 21-24 måneder postpartum viste å nærme seg attackraten året før svangerskapet kan trolig mistanke om forverring av MS sykdomsaktivitet ved svangerskap utelukkes.

Faktor	Risiko for attack 3 måneder postpartum	<i>P-verdi</i>
Antall attakker året før svangerskapet	1.7 x forhøyet risiko for hver attack	<0.002
Antall attakker under svangerskapet	1.8 x forhøyet risiko for hver attack	<0.02
DSS skår ved begynnelsen av svangerskapet	OR 1,3	<0.04

Det er viktig å merke seg at resultatene fra studien ikke bør overføres til kvinner med MS med høy EDSS skår ettersom gjennomsnittlig EDSS skår ved studiens begynnelse var 1,3.

Portaccio *et al.* (68) fant at tidlig oppstart (før 3 måneder postpartum) med DMDs hadde en liten men ikke-signifikant reduksjon i postpartum attackrate (Hazard Ratio HR 0.7 *P-verdi*= 0.079). 423 svangerskap hos 415 kvinner med MS ble fulgt i perioden 2002-2008. Det var en signifikant forskjell i DMD-bruk i forkant av svangerskapet mellom studiegruppene: 82.4% hos de med tidlig oppstart, 58.5 % hos de med forsinket oppstart (etter 3 måneder postpartum) og 37.7% hos de ubehandlede postpartum (*P-verdi* <0.001). Ifølge Hughes *et al.* (66) og Vukusic *et al.* (67) er det en signifikant assosiasjon mellom DMD-bruk i forkant av svangerskapet og postpartum attackrate. Det er mulig at DMD-bruk i forkant av svangerskapet introduserer konfunderende bias for effekt av DMD-bruk postpartum på attackraten. Progresjonen av sykdomsaktivitet målt som EDSS var assosiert med et høyere antall attakker før svangerskapet og postpartum (henholdsvis HR 1.4 *P-verdi*=0.047 og HR 2.7 *P-verdi*=0.002). Selv om det i denne studien blir målt en over dobbelt så høy risiko for forverring av EDSS ved postpartum attakker, er det mulig at langtidspåvirkningen i virkeligheten er minimal, som sett ved andre studier (langtidsprogresjon).

---

<sup>\*\*</sup> Det var en ikke-signifikant økt risiko for attack 3 måneder postpartum knyttet til sykdomsvarighet

#### *5.2.1.1 Diskusjon: Hvordan påvirker svangerskap, fødsel og postpartum MS?*

Tilgjengelig kunnskap er konsistent når det gjelder å kunne betrygge kvinner med RRMS i fruktbar alder om at sammenlagt attackrate gjennom svangerskapet og året etter fødselen ikke har vist signifikant forskjell fra årene før svangerskapet (7, 41, 52, 64-66, 68). Studiene viser en redusert attackrate i svangerskapet og en økning postpartum. De fleste studiene er basert på kvinner med mildere grad av MS og man skal være forsiktig med å overføre resultatene til kvinner med høyere EDSS skår (41). Det er ikke usannsynlig at det foreligger en seleksjon av kvinner med MS i forhold til hvem som blir gravide, der de med mildere grad av funksjonssvikt i større grad velger å bli gravide sammenlignet med kvinner med høyere EDSS skår (66). Tendensen til økt hyppighet av angrep spesielt 3 måneder postpartum sammenfaller med dramatiske hormonelle endringer i kroppen og tap av en immuntolerant tilstand under svangerskapet (7). Dette presenterer et område for videre forskning som kan bidra til forbedring av behandlingsmuligheter for pasienter med RRMS. Det er mulig at DMD-bruk i forkant av svangerskapet kan redusere antall angrep postpartum (66). Et annet interessant område for klinikere og fremtidig forskning blir å se på den potensielle beskyttende effekten DMD bruk og optimalisert reduksjon av ARR i forkant av svangerskapet kan ha på postpartum attackrate (66). Svangerskap, fødsel og amming har ikke vist å føre til en forverring av EDSS/sykdomsprogresjon (64).

### **5.3 Behandling av MS i svangerskapet og postpartum**

- **Kan personer som blir medikamentelt behandlet for MS fortsette sykdomsmodifiserende behandling i svangerskapet?**
- **Medikamentell behandling og amming**
- **Finnes det retningslinjer for hvilke anbefalinger helsepersonell kan gi til kvinner med MS i fertil alder som ønsker å få barn**

#### **5.3.1 Sykdomsmodifiserende behandling i svangerskapet**

Vuksic *et al.* (41) foreslår å dele sykdomsmodifiserende behandling inn i tre kategorier etter deres potensielle negative effekter på svangerskapet:

1. medikamenter som vedkommende kan fortsette med fram til svangerskapet begynner (interferon beta, glatiramer acetate, eventuelt natalizumab).
2. medikamenter som bør seponeres flere uker til måneder før man forsøker å bli gravid og der det bør benyttes effektiv(e) prevensjonsmiddel frem til sikker eliminering fra kroppen (såkalt washoutperiode/utvaskningsperiode) (fingolimod, teriflunomid, alemtuzumab og mitoxantron)
3. medikamenter der man ikke har tilgjengelig data om sikkerhet fordi de er relativt nye på markedet (dimetyl fumarat) og behandling bør avsluttes før befruktning.

*1. Medikamenter som kan kontinuieres frem til svangerskapets begynnelse:  
Interferon beta (IFN) og Glatirameracetate (GA)*

Det anses som trygt å fortsette behandling med IFN<sup>§§</sup> og GA frem til man forsøker å bli gravid (64). Det er foreløpig ikke vist noen teratogen effekt av disse medikamentene eller skadelig effekt forøvrig under svangerskapet (69, 70).

Til tross for at dyreforsøk har vist en økt forekomst av spontanabort ved bruk av IFN i svangerskapet, har observasjonstudier hos mennesker foreløpige ikke vist en slik tendens (43, 70). Disse studiene mangler tilstrekkelig styrke grunnet relativt få observasjoner og ingen er RCTer. En systematisk oversiktsartikkel fra 2012 vurderte en rekke post-marketing data og klarte ikke å påvise en signifikant forskjell i spontanabortraten hos kvinner med MS som var eksponert for IFN sammenlignet med kvinner med MS uten slik eksponering (71). Ved bruk over lengre tid vil dataene bli sikrere og evt alvorlige bivirkninger vil sannsynligvis bli rapportert.

Lu *et al.* (71) publiserte nylig et systematisk review av 15 studier (4 prospektive kohorter, 5 retrospektive kohorter og 6 case serier) om utfall hos fostre til kvinner med MS ved eksponering for interferon beta (n = 761), glatiramer acetate (GA) (n = 97) eller natalizumab (n = 35) i svangerskapet. Ved det aktuelle tidspunktet var det ikke utført studier med eksponering for fingolimod, teriflunomid og alemtuzumab. Kvaliteten til de inkluderte studiene varierte fra dårlig til bra. En prospektiv studie med relativt god kvalitet (70) viste at eksponering for IFN var assosiert med lavere gjennomsnittlig fødselsvekt, kortere gjennomsnittlig fødselslengde og preterm fødsel, men ikke lav fødselsvekt, keisersnitt, medfødte misdannelser eller spontanabort. Eksponering for GA viste ingen økt risiko for lavere gjennomsnittlig fødselsvekt, lavere gestasjonsalder, preterm fødsel, medfødte misdannelser eller spontanabort (72). Forfatterne påpeker imidlertid at det mangler gode nok studier til å kunne uttale seg sikkert om effekten av GA. 3 av de 4 studiene som ble vurdert var mindre case serier. Det foreligger således for lite evidens og oppfølging til å kunne si noe om utviklingsavvik hos fosteret på lang sikt (71).

Hellwig *et al.* (69) fant ingen signifikant forskjell i fødselsvekt, fødselslengde, gestasjonsalder ved termin eller andel preterm fødsler ved eksponering for enten IFN eller GA under svangerskapet. Gruppen utførte en analyse av kvinner med RRMS som hadde vært/var gravide eller hadde født i løpet av de siste 10 årene, hentet fra den tyske nasjonale MS databasen for gravide. Styrken ved databasen var at de gravide kvinnene ble fulgt opp med telefonintervjuer eller konsultasjoner ved poliklinikken hvert trimester under svangerskapet og 3 måneder postpartum. En MS-spesialisert nevrolog utførte standardiserte intervjuer. Totalt ble 335 svangerskap inkludert, hvorav 78 var eksponert for IFN, 41 for GA (gjennomsnittlig eksponeringstid: 8.8+/-0.5 gestasjonsuker for IFN og 6.5 +/- 6.7 gestasjonsuker for GA) og 216 var uten eksponering. Det ble registrert 6 tilfeller av medfødte misdannelser hos nyfødte som hadde vært eksponert for DMDs.

---

<sup>§§</sup> Interferon beta er tilgjengelig som interferon beta1b (Betaferon®, Extavia®) og interferon beta1a (Avonex®, Rebif®) til behandling av MS. Interferon beta1a har identisk aminosyresekvens som naturlig interferon beta, mens interferon beta1b er noe modifisert (Myhr, K. et al, 2011).

Forfatterne konkluderer med at det ikke var noe tydelig mønster av misdannelser som skyldtes DMD-eksponering. Av andre interessante funn viste studien en signifikant reduksjon i attakkraten postpartum mellom kvinner som hadde fortsatt med enten IFN- eller GA-behandling frem til og under svangerskapet sammenlignet med kvinnene som ikke hadde hatt slik behandling. Derimot var det ikke en like tydelig reduksjon i attakkraten i svangerskapet for DMD-eksponerte svangerskap sammenlignet med kvinnene uten behandling. Grunnet liten studiestørrelse og stor fare for systematiske feil forblir likevel forfatterens konklusjon å ikke fortsette med DMDs i svangerskapet.

Fragoso (73) *et al.* ønsket å undersøke hvilken effekt eksponering overfor GA og IFN hadde på fødsels- og nyfødteutfall. Studien var et samarbeidsprosjekt mellom Brasil, Storbritannia, Mexico og Argentina. De utførte en retrospektiv kohortstudie med 152 svangerskap til 132 kvinner med MS som resulterte i 89 fødsler hos kvinner som ikke hadde vært eksponert for DMDs i svangerskapet og 61 fødsler hos kvinner som hadde hatt minst 8 ukers eksponering for DMDs i svangerskapet. Gruppene var generelt sett sammenlignbare med hensyn til andre faktorer (mors alder, alder for MS debut, antall tidligere svangerskap) utover eksponering for DMDs. 41 av svangerskapene var eksponert for GA, 17 for IFN, 2 for immunoglobulinbehandling og en til høydose kortikosteroider. De gjorde separate analyser for GA og IFN. De fant ingen signifikante forskjeller i risiko for obstetriske komplikasjoner. Av utfall hos de nyfødte var det kun signifikant forskjell i gjennomsnittlig fødselsvekt og lengde, med noe reduserte mål i gruppen som var født av mødre eksponert overfor DMDs sammenlignet med kontrollgruppen. Det mangler tilstrekkelig langtidsoppfølging av barna som har vært eksponert for DMDs under fosterutvikling.

I forhold til amming er det usikkert hvorvidt GA og IFN overføres til morsmelken (52, 67). Foreløpig anbefales det å ikke bruke GA/IFN under amming (43).

### *Natalizumab*

Natalizumab er et monoklonalt antistoff som utøver en antiinflammatorisk virkning ved å binde seg til  $\alpha$ -4 integrin på endotelceller og blokkerer migrasjonen av aktiverte immunceller over blod-hjerne-barrieren (74). Det anbefales å ikke bruke natalizumab i svangerskapet grunnet en potensiell teratogen effekt påvist i dyreforsøk (viste redusert foetal overlevelse, økt risiko for anemi og trombocytopeni, økt miltvekt og redusert lever og thymusvekt) (43). Unntaket kan forekomme dersom en kvinne har en alvorlig funksjonshemmende MS med hyppige og alvorlige angrep. I så tilfelle må risikoen for fosteret veies opp mot fordelene ved behandling hos mor (74). Den behandlende lege kan vise til enkelte case serier som er gjort med eksponering overfor natalizumab. Nedenfor beskrives noen av case seriene:

Haghikia *et al.* (75) rapporterte 12 kvinner som fødte 13 barn og hadde blitt behandlet med natalizumab. Kvinnene hadde en spesielt aktiv sykdom. Forfatterne konkluderte med at behandling med natalizumab i tredje trimester av svangerskapet kan vurderes som en siste løsning ved høy sykdomsaktivitet. I en slik situasjon bør det være en pediater til stede under fødselen for å vurdere eventuelle hematologiske komplikasjoner hos den nyfødte (anemi/trombocytopeni) og det oppfordres til å ta blodprøver inklusive Hb,

erytrocytter, leukocyter med differensialtelling, trombocyter, haptoglobulin, transaminaser, bilirubin og laktat dehydrogenase hos barnet.

Fagius J. og Burman J. (76) rapporterer et case hvor kvinnen valgte å fortsette med natalizumab hele svangerskapet på tross av anbefalt seponering. Hun ble fulgt av nevrologene fra 15. gestasjonsuke. Svangerskapet var uten komplikasjoner og kvinnen ble forløst ved keisersnitt (tilsynelatende uten sammenheng med natalizumab-bruk) uten negative utfall hos den nyfødte eller mor. Barnet ble fulgt 8 måneder postpartum, og hadde frem til da en normal utvikling. Moren ammet ikke etter nevrologenes anbefaling.

Ebrahimi, *et al.* (77) viste at det ikke var økt risiko for medfødte misdannelser ved natalizumab-utsatte tilfeller sammenlignet med kontrollgruppen. Spontanabortraten var signifikant forhøyet i de eksponerte svangerskapene (17.3% sammenlignet med kontrollgruppen 4.1%), men her kan det stilles spørsmålsteget ved kontrollgruppens unormalt lave spontanabortrate. Det var i tillegg påvist høyere risiko for keisersnitt.

Man regner med at det tar omtrent 2 til 3 måneder før natalizumab er eliminert fra kroppen; det anbefales 2-3 måneder med effektiv prevensjon i etterkant av at behandling med natalizumab avsluttes. Dersom legen i samråd med pasienten og eventuelt andre behandlere kommer frem til at det er et behov for å fortsette natalizumab vil kvinnen kunne avslutte prevensjonsmiddelet, og ny vurdering om hvorvidt natalizumab skal kontinueres eller ikke må vurderes ved påvist positivt svangerskap. En ny svangerskapstest bør tas før hver infusjon med natalizumab (41).

*2 og 3: Medikamenter som bør seponeres i god tid før svangerskapet: Fingolimod, Teriflunomid, Alemtuzumab, Dimetylfumarat og Mitoxantron*

Fingolimod, teriflunomid og dimetyl fumarat har alle liten molekylær størrelse og kan passere placenta (78).

#### *Fingolimod (Gilenya)*

Fingolimod er en sphingosine 1-fosfat reseptor modulator som hindrer lymfocytene i å forlate lymfeknutene og sirkulere rundt i karomløpet. Legemiddelet er kontraindisert under svangerskapet og man skal bruke effektivt prevensjonsmiddel i 2 måneder i forkant av befruktning (41) (79). Årsaken til dets forbud ligger i virkningsmekanismen: ettersom reseptorene som fingolimod utøver sin virkning på er involvert i dannelsen av karsystemet under embryogenesen og det ikke foreligger evidens for medikamentets sikkerhet, har fingolimod potensiale til å påvirke embryogenesen (79). Dyreforsøk har vist reproduksjonstoksisitet i form av høyere risiko for embryoletalitet og fødselsdefekter (persisterende ductus arteriosus og ventrikkeldefekter) (80). Informasjon hentet fra klinisk utprøving av medikamentet hos mennesker var basert på for få studiepersoner og med for kort eksponeringstid til at man kan trekke slutninger om sikkerheten ved bruk av fingolimod i svangerskapet (81).

#### *Teriflunomid (Aubagio)*

Den nøyaktige antiinflammatoriske virkningen til teriflunomid er ikke kjent men medikamentet utøver en selektiv og reversibel inhibering av dihydroorotat-dehydrogenase, et mitokondrielt enzym nødvendig for *de novo* syntese av pyrimidin. Dette fører til redusert celledeling og et redusert antall lymfocytter (82). Teriflunomid er kontraindisert under svangerskapet og amming (43, 64). Det eksisterer lite data om sikkerheten ved administrasjon av teriflunomid i svangerskapet. Dyrestudier har vist at teriflunomid er teratogent og at det overføres i brystmelken til lakterende rotter. Graviditet skal utelukkes før oppstart av behandling med teriflunomid, og kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandling og deretter frem til konsentrasjonen i plasma har falt til under 0,02 mg/l. Dersom det oppdages at kvinnen er gravid er foreløpig anbefaling at kvinnen drøfter situasjonen med behandlende lege for å ta stilling til eventuelle komplikasjoner. Det kan benyttes en akselerert eliminasjonsprosedyre der det administreres kolestyramin eller aktivt kull i 11 dager. En slik eliminasjonsprosedyre er også anbefalt for kvinner som velger å avslutte behandling med teriflunomid for å bli gravid og for å raskest mulig oppnå det man anser for å være trygge konsentrasjonsnivåer i plasma. Det tar gjennomsnittlig 8 måneder før plasmakonsentrasjonen er under 0.02 mg/L uten eliminasjonsprosedyren (opp til 2 år hos enkelte) (83).

Kieseier *et al.* (84) rapporterte fødselsutfallene ved uplanlagte svangerskap under klinisk utprøving av teriflunomid. 70 svangerskap hos kvinner med RRMS eksponert for medikamentet resulterte i 26 levendefødte, 13 spontanaborter og 29 terapeutiske aborter. Blant 26 svangerskap som resulterte i levendefødte var 16 eksponert for teriflunomid i et par dager til 11 uker etter befruktning. De resterende 10 avsluttet behandling med teriflunomid før de var klar over at de var gravide. De nyfødte var friske uten strukturelle eller funksjonelle misdannelser. Spontanabortraten var 18.6%, og forfatterne konkluderte med at dette var innenfor normal prevalens i den generelle befolkningen. Ifølge forfatterne var ingen av de terapeutiske abortene utført på bakgrunn av misdannelser hos fosteret, men det er ikke oppgitt en oversikt over øvrige indikasjoner.

#### *Dimetylfumarat (Tecfidera)*

Dimetylfumarats (DMF) sykdomsmodifiserende virkning ved RRMS er ikke fullstendig kjent (85). I likhet med teriflunomid er det begrenset informasjon om sikkerheten ved bruk i svangerskapet og under amming. Medikamentet er foreløpig kontraindisert hos gravide og ammende. Dyrestudier viser at DMF passerer placenta med føtal-maternell konsentrasjonsratioer på 0.48-0.64 og 0.1 hos henholdsvis rotter og kaniner. Det er observert lavere foetal vekt og forsinket ossifikasjon hos fosteret ved administrasjon av DMF i doser 11 ganger høyere enn normal dosering, som følge av toksisitet hos mor (86).

#### *Alemtuzumab (Lemtrada)*

Alemtuzumab er et monoklonalt antistoff rettet mot CD52, et overflatemolekyl uttrykt på normale og maligne B- og T- lymfocytter i perifert blod. Medikamentet er kontraindisert i svangerskapet og ved amming. Det anbefales å fortsette med prevensjonsmiddel i 4 måneder etter seponering av medikamentet i forkant av svangerskapet, samt avstå fra amming 4 måneder etter siste infusjon. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksicitet i form av økt risiko for fosterdød under behandling med doser 2.4 ganger anbefalt daglig dose



hos mennesker. Thyreoidea-forstyrrelser er en vanlig bivirkning av alemtuzumab, noe som er kjent å kunne øke risikoen for negative svangerskaps- og neonatale utfall (87). Det er få observasjonsstudier hos mennesker som undersøker effekten av alemtuzumab-eksponering i svangerskapet (43).

#### *Mitoxantron (Novantrone)*

Mitoxantron er en topoisomerase II hemmer. Ettersom mitoxantron har en kjent virkning på genomet er det internasjonal enighet om kontraindikasjon i svangerskapet og ved amming. Anbefalingen er basert på dyreforsøk som har vist veksthemming hos rotter og prematuritet blant kaniner. Det er få registrerte tilfeller av eksponering for mitoxantron hos mennesker under svangerskapet. Tilgjengelige studier (case studier) har ikke vist tendens til medfødte misdannelser med unntak av ett (Pierre Robin syndrom) (43, 88). Det er i tillegg anbefalt å bruke prevensjonsmiddel i 6 måneder etter seponering (41, 43).

### **5.3.2 Sykdomsmodifiserende behandling og amming**

Ifølge nasjonale retningslinjer er det foreløpig kontraindisert å bruke DMDs ved amming i Norge (74). Det er ikke tilstrekkelig evidens for hvorvidt DMDs skilles ut i morsmelken. Selv medikamentene som administreres parenteralt fordi proteinene ødelegges i gastrointestinale tractus (IFN, GA og monoklonale antistoffer) og der effekten hos barnet trolig vil være minimal til ikke-eksisterende, er kontraindisert inntil det foreligger mer sikker kunnskap (74, 89). Ifølge UptoDate er det sannsynligvis trygt å bruke GA og IFN ved behov under amming, mens natalizumab, fingolimod, teriflunomid, alemtuzumab, dimetyl fumarat og mitoxantron er kontraindiserte (64, 90). Ønsket om å amme må veies opp mot behovet for å behandle mors RRMS. Dersom moren hadde en aktiv sykdomsprosess med hyppig attackrate og/eller rask progresjon av EDSS samt ikke ønsker å amme kan hun gjenoppta sykdomsmodifiserende behandling umiddelbart etter fødsel. Det anbefales å vurdere denne problemstillingen i forkant av fødselen slik at eventuell oppstart av medikamenter kommer i gang så tidlig som mulig og kvinnen kan få effektiv laktasjønshemming (41).

Det er uenighet i fagmiljøet hvorvidt amming har beskyttende effekt mot nye angrep postpartum. Enkelte studier har vist at det er en positiv effekt knyttet til amming og reduksjon av angrep postpartum (69, 91, 92). En metaanalyse fra 2012 (91) vurderte til sammen 13 studier, hvorav 8 var prospektive kohortstudier, 4 retrospektive og 1 av ukjent design. Studien viste en OR 0.53 (95% KI 0.34-0.82) for å få minst ett angrep postpartum (der postpartum oppfølgingstid varierte fra 3 til 12 måneder i de ulike studiene) for kvinner som ammet sammenlignet med kvinner som ikke ammet. Begrensningene ved denne metaanalysen var likevel at det var en signifikant heterogenitet mellom studiene, samt en betydelig risiko for recall bias ved flere av studiene. Forfatterne av oversiktsartikkelen medgir at det er en stor mulighet for konfundering ettersom kvinner som ammet hadde signifikant lavere sannsynlighet for å ha brukt DMDs før svangerskapet. Dermed kan det trolig foreligge en invers sammenheng mellom grad av sykdomsaktivitet og amming, slik at den lavere attackraten som sees postpartum hos kvinner som ammer heller skyldes at kvinner med lavere sykdomsaktivitet i større grad velger å amme sammenlignet med kvinner med høyere

grad av sykdomsaktivitet med eller uten behov for å restarte DMD-behandling postpartum. Denne teorien får støtte av andre studier (67, 93, 94). Man kan med stor sannsynlighet berolige en vordende mor med MS om at amming kan ha en positiv effekt på attackraten, men sikker evidens foreligger ikke. Det er høyst sannsynlig ingen negativ effekt (90).

#### *5.3.2.1 Diskusjon – hva sier norske nasjonale retningslinjer?*

Våre nasjonale retningslinjer for multipel sklerose anbefaler seponering av sykdomsmodifiserende behandling ved planlegging av graviditet: IFN og GA (førstelinjebehandling) og natalizumab bør avsluttes ved planlegging av graviditet, fingolimod 2 måneder før, og mitoxantron 6 måneder før påbegynt svangerskap. Det er foreløpig ikke beskrevet anbefalinger i forhold til bruk av teriflunomid, alemtuzumab og dimetyl fumarat (74).

Til tross for at sykdomsmodifiserende medikamenter har vært brukt i behandlingen av RRMS i over 20 år, foreligger lite kvalitetssikret evidens på hvorvidt det er trygt å bruke slike medikamenter i svangerskapet (95). Data som finnes er i stor grad basert på retrospektive kohortanalyser, noen prospektive kohorter, og en rekke case serier. De fleste observasjonsstudiene som er gjort omfatter eksponering av IFN og GA (71) (69) (96) (73). Fagmiljøet har liten erfaring med sikkerheten til de nye medikamentene (fingolimod, teriflunomid, dimetyl fumarat og alemtuzumab). Til tross for at det ikke foreligger sikker evidens på teratogen effekt hos mennesker for de fleste medikamentene, kan det foreløpig ikke utelukkes. Inntil videre er anbefalingen å avslutte behandling med DMDs i forkant av/frem til påvist svangerskap (64). Ettersom man regner med at attackraten avtar i svangerskapet for de fleste MS pasienter (64), vurderer man den ukjente og mulige risikoen for fosteret ved eksponering av DMDs til å være større enn risikoen for reaktivering av sykdom hos mor (71). Dersom kvinnen har en MS med høy sykdomsaktivitet er det opp til den enkelte behandler i samråd med pasienten å avgjøre om behandling likevel skal kontinueres. En individuell risikovurdering må utføres med hensyn til mors og barnets helse. Det er ingen klare retningslinjer for helsepersonell til hjelp i veiledningen av kvinner med MS i fertil alder i en slik situasjon. Beslutningene må baseres på klinisk skjønn og pasientens preferanser, og dokumenteres i pasientens journal (74).

Som enkelte studier påpeker (43, 78, 81), er det viktig at behandlende lege registrerer kvinner som uvitende/vitende blir eksponert for DMDs under svangerskapet, slik at det i større grad kan samles inn data om obstetriske og neonatale utfall. Målet for en slik registrering er å kunne danne et best mulig vitenskapelig grunnlag for å kunne revidere dagens mangelfulle anbefalinger.

## 6 Diskusjon og Konklusjon

### 1. *Hva er effekten av multippel sklerose på fertilitet, svangerskap, fødsel og utfall hos den nyfødte?*

Det er ikke vist at MS reduserer fertilitet. Kunnskapsgrunnlaget er svært svakt. Utvidede søk i Ovid Medline med søkeordene *fertility, infertility; female, og multiple sclerosis* ga 8 treff, hvorav 3 (oversiktsartikler) var relevante. Hypoteser om forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-gonade aksene hos pasienter med MS mangler tilstrekkelig evidens til å kunne fastslå en sikker forskjell hos kvinner med og uten MS. Behandling med assistert befruktning kan gi økt risiko for nytt angrep (49-51). Resultatene vedrørende effekt av assistert befruktning baserer seg på små kohortstudier og man bør være forsiktig med å trekke konklusjoner inntil det foreligger ytterligere evidens.

MS viser få til ingen negative assosiasjoner med svangerskap-, fødsel- eller neonatal utfall. Resultatene baserer seg på 9 originalartikler, retrospektive eller prospektive kohortstudier. Studiene har ulike svakheter i form av seleksjonsskjevhet, klassifikasjonsskjevhet, måleskjevhet eller mangel på data for viktige utfall (mangel på informasjon om tidlig svangerskapstap (54, 55) og utfall hos den nyfødte (55)) samt justering for ulike konfunderende faktorer. Klassifikasjonsskjevhet forekom der MS-diagnose ikke kunne valideres og der det ikke kunne utelukkes at MS-kohorten bestod av de med mer aktiv MS sykdom (54-56). En gjennomgående styrke var imidlertid at de fleste studiene var store kohorter med over 200 deltakere.

### 2. *Hva er effekten av svangerskap, fødsel og postpartum på multippel sklerose hos kvinner med RRMS?*

Angrepsraten reduseres i svangerskapet og har en tendens til å øke 3 måneder postpartum. Omtrent 30 % opplever nytt angrep i denne perioden. Faktorer som er assosiert med økt risiko for angrep postpartum er sykdomsaktivitet (angrepsraten) året før og i svangerskapet og grad av funksjonssvikt angitt ved EDSS før svangerskapet (66-68). Epiduralbruk og amming har ikke vist negativ effekt på angrepsraten (41, 66). Amming kan ha en beskyttende effekt. Svangerskap og fødsel har ikke vist negativ effekt på langtidsprogresjonen ved RRMS (41).

### 3. *Kan kvinner med RRMS fortsette sykdomsmodifiserende behandling i svangerskapet og postpartum mens de ammer?*

Foreløpig evidens anbefaler seponering av sykdomsmodifiserende medikamenter i forkant av svangerskapet og i ammeperioden. Det anbefales ulik lengde på såkalt utvaskningsperiode før man forsøker å bli gravid. Originalartiklene som beskriver eksponering for IFN og GA er kohortstudier, 2 prospektive og 1 prospektiv/retrospektiv (69, 70, 73). Hvorvidt resultatene er overførbare til en generell populasjon av kvinnelige pasienter med RRMS begrenses av studienes få deltakere og korte eksponeringstid. Det bør ikke genereres konklusjoner for lengre eksponeringstid for IFN og GA, da gjennomsnittlig eksponering var mellom 4-8 uker. Resultatene kan likevel gi støtte for at tidlig eksponering for IFN og GA ikke gir grunnlag for provosert abort, samt brukes av nevrolog til å vurdere behovet for kontinuerlig behandling frem til påvist svangerskap hos pasienter med høy sykdomsaktivitet.

Kvinner med multippel sklerose eller annen kronisk sykdom opplever ofte ekstra bekymringer knyttet til familieplanlegging. Vil barnet arve sykdommen? Er sykdommen en risiko for svangerskapet og barnet? Kan jeg kontinuere nødvendige medisiner i behandling av grunnsykdommen? Er jeg frisk nok til å bli mor (97)? Etter å ha vurdert selekterte studier er det grunn til å tro at kvinner med RRMS kan forsikres at svangerskapet, fødselen og utfall hos barnet i stor grad tilsvarer forholdene hos kvinner uten MS. Det kan være hensiktsmessig av nevrolog å tilby samtale om familieplanlegging ved konsultasjon med fertile kvinner med MS. Disse kvinnene kan også henvises fødeavdelingen for prekonsepsjonell samtale hos kompetent fødselslege. Pasienten bør da informeres om at MS har liten påvirkning på svangerskap og fødselsutfall, samt oppklare eventuelle misforståelser/feilinformasjon. Ettersom MS har et progressivt forløp med økende dysfunksjon og funksjonshemming kan det være nyttig å kartlegge kvinnens (og partnerens) tanker om familieplanlegging for best mulig å tilrettelegge behandlingen etter pasientens ønsker og helse. Det er viktig at slike samtaler også inkluderer diskusjon av riktig bruk av sikker prevensjon dersom personen skal begynne eller bruker sykdomsmodifiserende behandling.

Dersom det er aktuelt å avslutte sykdomsmodifiserende behandling i nærmeste fremtid pga pasientens graviditetsønske, bør man ikke bare vurdere effektiviteten ved medikamentet, men også hvorvidt medikamentet har vist økt tendens til angrep i etterkant av seponering, slik som ved natalizumab og fingolimod (41). Det kan også være aktuelt å motivere personer til å vurdere å bli gravid i en periode med lavere sykdomsaktivitet, ettersom det er påvist en økt assosiasjon mellom angrepsraten i forkant av svangerskapet og antall angrep postpartum (66-68). Det er viktig med en ømfintlig tilnærming med hovedvekt på drøfting av pasientens egne synspunkter for at ikke dette skal oppleves som et negativt press fra behandler (97).

Det er interessant å undersøke hvorvidt det foreligger en seleksjonsbias blant kvinner med RRMS og andre typer MS i forhold til valget om å bli gravid eller ikke. En systematisk epidemiologisk studie vil kunne belyse dette temaet videre og bidra til å kartlegge individer som frykter et svangerskap grunnet sykdommen, og hvorvidt dette er betinget i en økt grad av funksjonssvikt eller ei. Kan vi i såfall bidra med å skape et bedre støtteapparat rundt disse kvinnene slik at de ikke begrenses av sin sykdom? Kan vi gjøre tilsvarende undersøkelser for amming og MS? Videre er det ønskelig med ytterligere forskning på hvilke forhold ved svangerskapet som reduserer angrepsraten ved RRMS. Forhåpentligvis kan dette bidra til utviklingen av nye/bedre terapeutiske muligheter i behandlingen av MS.

Det er mye som ikke er kjent når det gjelder hvorvidt svangerskap og fødsel, sykdomsmodifiserende medikamenter og multippel sklerose påvirker hverandre. Dette gjenspeiles i de norske nasjonale retningslinjer der en konservativ tilnærming ovenfor DMD-bruk og den enkelte behandlers kliniske erfaring legger føring for anbefalt praksis. Retningslinjene skal oppdateres i 2015. For øyeblikket er graviditet og MS ikke omtalt i Norsk Gynekologisk Forenings Veileder i Fødselshjelp. Et prosjekt med sikte på tverrfaglig samarbeid mellom nevrolog og gynekolog kunne gagne kvinner med MS i

fruktbar alder. I likhet med andre sjeldne sykdommer forblir ofte klinisk praksis at leger handler innenfor deres egne spesialiteter. Pasienter med sammensatte problemstillinger på tvers av fagfeltene håndteres dessverre ofte etter den enkelte spesialists kunnskap og erfaring fremfor at personens totale medisinske behov blir sett og ivaretatt av et team.

En viktig begrensning ved dagens kunnskapsgrunnlag er mangel på studier av høy kvalitet. Evidensen baserer seg på observasjonsstudier, primært retrospektive studier med de svakheter det innebærer. MS er en relativt sjelden sykdom og prospektive randomiserte studier med tilfredsstillende styrke er urealistisk og sannsynligvis uetisk å gjennomføre. Dermed må vi systematisk samle inn data for å skape et bedre kunnskapsgrunnlag med de metodene vi har tilgjengelig og innenfor de etiske retningslinjer som foreligger. Nevrologer bør i størst mulig grad anvende nasjonale og internasjonale registre (Norsk MS register og biobank) til å beskrive svangerskaps- og fødselsutfall ved eventuelle DMD-eksponerte svangerskap. Slik kan Norge være med på det internasjonale samarbeidet i innsamling av klinisk data og bidra til å skape oppdatert og mer kunnskapsbasert praksis i møtet med kvinner i fruktbar alder med MS.

## 7 Litteraturliste

1. Myhr KM, Ljøstad U, Mygland Å. MS - Multippel Sklerose. Norsk Elektronisk Legehåndbok. 11.11.2014 ed: Norsk Elektronisk Legehåndbok (Accessed Aug. 12 2015); 2015.
2. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29(2):207-+.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology.* 2010;9(520).
4. Hunskaar S, Ellekjær H, Rosenborg S, Standnes B. Nervesystemet. In: Hunskaar S, Fosse A, Hetlevik I, Hjortdahl P, Holtedahl KA, Sandvik H, editors. *Allmennmedisin.* Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2003.
5. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014;20(5):520-6.
6. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1308.
7. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68.
8. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. In: Gonzalez-Scarano F, editor. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed on August 12, 2015); 2015.
9. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
10. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Archives of neurology.* 2004;61(10):1615.
11. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004;61(10):1613-5.
12. Myhr KM, Nyland HI, Bø L. Multippel Sklerose. In: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, editors. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen.* 5th ed. Høvik: Forlaget Vett og Viten; 2010.
13. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis-Chapter 11:insights to disease pathogenesis: insights to disease pathogenesis. *Handb.* 2014;122:231-66.
14. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis.(Review series)(Disease/Disorder overview). *Journal of Clinical Investigation.* 2012;122(4):1180.
15. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial Risk of Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study. *American Journal of Epidemiology.* 2005;162(8):774-8.
16. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *The New England Journal of Medicine.* 2007;357(9):851-62.
17. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476(7359):214.
18. De Jager P, Jia X, Wang J, de Bakker P, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature Genet.* 2009;41(7):776-U26.
19. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology.* 2010;9(5):520-32.

20. Lincoln M, Montpetit A, Cader M, Saarela J, Dyment D, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature Genet.* 2005;37(10):1108-12.
21. Manuel AF, Karen BJ, Lone F, Ruth E, Matthew JC, Róisín MM, et al. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Nature Medicine.* 2008;14(11):1227.
22. Hernan MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek M, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology.* 2001;12(3):301-6.
23. Pakpoor J, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation? *Expert rev.* 2013;13(3):287.
24. Thacker E, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2006;59(3):499-503.
25. Langer-Gould A, Qian L, Tartof S, Brara S, Jacobsen S, Beaber B, et al. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurology.* 2014;71(12):1506.
26. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129.
27. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology.* 2007;69(4):381.
28. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology.* 2011;76(5):425.
29. Ramagopalan SV, Handel AE, Giovannoni G, Siegel, Sr., Ebers G, Chaplin G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology.* 2011;76(16):1410-4.
30. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79(21):2140-5.
31. van Der Mei I, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Br Med J.* 2003;327(7410):316-20.
32. Olek MJ. Clinical course and classification of multiple sclerosis. In: Gonzalez-Scarano F, editor. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed on August 12, 2015); 2015.
33. Olek MJ. Diagnosis of multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, editor. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed on Aug 14 2015); 2015.
34. Kurtzke JF. Neurologic Impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scand.* 1970;46(4-5):493-512.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444.
36. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology.* 2006;66(2):172.
37. Olek MJ. Treatment of acute exacerbation of multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, editor. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed Sept 15. 2015); 2015.
38. Olek MJ. Symptom management of multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, editor. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed Sept 15. 2015); 2015.

39. Sjekklister for vurdering av forskningsartikler [Internett]. Oslo: Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten; [updated 20.03.2015; cited 2015 June]. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekklister-for-vurdering-av-forskningsartikler>.
40. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurological Sciences*. 2006;27(4):231-9.
41. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
42. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*. 2013;149(2):219-24.
43. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207-20.
44. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum Sex-hormone and Gonadotropin Concentrations in Premenopausal Women with Multiple Sclerosis. *J Intern Med*. 1989;226(4):241-4.
45. Dewis ME, Thornton NG. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 1989;21(3):175.
46. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998;10(3):227-32.
47. Levi A, Raynault M, Bergh PA, Drews M, Miller B, Scott R. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2001;76(4):666-9.
48. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*. 1995;118(1):253-61.
49. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Müller T, Gold R. Increase in Relapse Rate during Assisted Reproduction Technique in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2009;61(2):65-8.
50. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):796.
51. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology*. 2012;72(5):682-94.
52. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr., Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Bjog*. 2011;118(7):790-7.
53. Group B. Spontanabort. In: Nylenna M, editor. Helsebiblioteket. Oslo, Norway: Helsebiblioteket (Accessed September 16. 2015); 2015.
54. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(3):446-52.
55. Kelly V, Nelson L, Chakravarty E. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*. 2009;73(22):1831-6.
56. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(12):1961.



57. Dahl J, Myhr Km, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:51-4.
58. Dahl J. Multiple sclerosis and pregnancy : pregnancy, delivery and birth outcome in woman with multiple sclerosis. Bergen: Universitetet i Bergen; 2008.
59. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.* 2010;16(8):950-5.
60. Lu E, Zhao Y, Zhu F, van Der Kop ML, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology.* 2013;80(5):447.
61. Lu E, Zhu F, van Der Kop M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick AD, et al. Labor induction and augmentation in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2013;19(9):1182-9.
62. Chen Y, Lin HL, Lin HC. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler.* 2009;15(5):606-12.
63. Van Der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AI, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 2011;70(1):41-50.
64. Lee M-J, Hickenbottom S. Neurologic disorders complicating pregnancy. In: Aminoff MJ, Lockwood CJ, editors. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate. (Accessed on June 24, 2015); May 2015.
65. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
66. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014;20(6):739-46.
67. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse (vol 127, pg 1353, 2004). *Brain.* 2004;127:1912-.
68. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Moiola L, et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):845-50.
69. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(5):247-53.
70. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794-802.
71. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology.* 2012;79(11):1130-5.
72. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler.* 2009;15(9):1037-42.

73. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, Carra A, Schaerer KD, Aguayo A, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):154-9.
74. Myhr K-M, Beiske AG, Celius EG, Edland A, Hovdal H, Lund C, et al. Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
75. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab Use During the Third trimester of Pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-5.
76. Fagius J, Burman J. Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(6):E27-E9.
77. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;21(2):198-205.
78. Langer-Gould MA. The pill times 2: What every woman with multiple sclerosis should know. *Neurology.* 2014;82(8):654-5.
79. Gilenya [Internet]. Oslo: Statens Legemiddelverk; [updated 14.07.2015; cited 2015 Aug 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
80. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick AD, Dahlgren L, et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert rev.* 2013;13(3):251-60; quiz 61.
81. Karlsson AG, Francis AG, Koren AG, Heining AP, Zhang AX, Cohen AJ, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(8):674-80.
82. Teriflunomid [Internett]. Oslo: Norsk Legemiddelhandbok; [updated 17.04.2015; cited 2015 Sept 15]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/464625/?ids=464626-i464626>.
83. Aubagio [Internet]. Oslo: Statens legemiddelverk; [updated 09.07.2015; cited 2015 Sept 14]. Available from: <http://legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=b4ec5303-4a70-430e-9c2b-fa61a51af1cd&searchquery=teriflunomid&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr&pane=0>.
84. Kieseier B, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy.* 2014;3(2):133-8.
85. Dimetylfumarat [Internet]. Oslo: Norsk Legemiddelhandbok; [updated 17.04.2015; cited 2015 Sept 15]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdimetylfumarat/464581>.
86. Tecfidera [Internet]. Oslo: Statens Legemiddelverk; [updated 25.02.2014; cited 2015 Sept 15]. Available from: <http://legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=d39a3b56-d81b-4d4a-ae38->

87. Lemtrada [Internet]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2013 [updated 19.03.2014; cited 2015 Aug 28]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf).
88. Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, Epplen J, Gold R. A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;307(1-2):164-5.
89. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(7):835-43.
90. Coyle KP. Multiple Sclerosis in Pregnancy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2014;20(1, Neurology of Pregnancy):42-59.
91. Pakpoor J, Disanto G, Lacey M, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan S. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Official Journal of the European Neurological Society*. 2012;259(10):2246-8.
92. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers K, et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(8):958-63.
93. Kieseier BC, Wiendl H. Postpartum disease activity and breastfeeding in multiple sclerosis revisited. *Neurology*. 2010;75(5):392.
94. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):285-91.
95. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:39-42.
96. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp J, Albano JD, Rametta M. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*. 2014;4(5).
97. Prunty MC, Sharpe L, Butow P, et al. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Education and Counseling*. 2008;71(1):108-15.

## 8 Vedlegg I

Søkeord i Ovid Medline:

1. multiple sclerosis/ or multiple sclerosis, chronic progressive/ or multiple sclerosis, relapsing-remitting/
2. multiple scleros\*.ti.
3. multiple scleros\*.tw.
4. 1 or 2 or 3
5. exp Pregnancy/
6. pregnan\*.ti.
7. (pregnan\* adj2 (complicat\* or prescript\* or plann\*)).tw.
8. 5 or 6 or 7
9. 4 and 8
10. limit 9 to (english language and systematic reviews)
11. dahl j.au.
12. 9 and 11
13. disease modify\*.tw.
14. washout.tw.
15. exp risk/ or protective factors/ or risk assessment/ or uncertainty/
16. Family Planning Services/
17. exp Immunologic Factors/
18. Prenatal Exposure Delayed Effects/
19. exp Fertility/
20. Infertility, Female/
21. (fertility or infertility).ti.
22. 19 or 20 or 21
23. 9 and 22
24. limit 9 to clinical trial, all
25. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
26. 9 and 25
27. limit 26 to (danish or english or norwegian or swedish)
28. limit 27 to yr="2005 -Current"